

微生态制剂治疗肝性脑病的研究进展

胡晔¹, 赵桂鸣², 张英平² (1.天津市肝病研究所 天津市传染病医院, 天津 300192; 2.吉林大学中日联谊医院, 长春 130033)

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由肝功能严重失调或障碍、以代谢紊乱为主要特征的中枢神经系统功能失调综合征。多在肝硬化、暴发性肝衰竭、门体分流手术、原发性肝癌、妊娠期急性脂肪肝、严重胆道感染基础上发病。肝性脑病的发病机制迄今尚未完全清楚,多数人认为是多种因素综合作用的结果,但高血氨所致肠道菌群失调在发病机制中仍占有重要地位。此病在临床上以意识障碍、行为失常和昏迷为主要表现,是肝病患者最常见的并发症和死亡原因之一,严重影响患者的生存质量。因此,如何更有效地治疗肝性脑病、延缓生命,一直是临床医师比较关注的问题。治疗上主要集中于减少肠道毒素的生成和吸收,促进肠道内有毒物质的清除等方法。微生态制剂作为一种新的治疗手段,从20世纪90年代逐渐被人们认识和利用。应用微生态制剂重建人体菌群平衡,控制某些感染性疾病及菌群失调相关的多种消化系统疾病,已被广泛接受。目前,应用非吸收性双糖和生物制剂是一种较为有效的治疗方法^[1,2]。本文对微生态制剂治疗肝性脑病的研究进展作如下论述。

1 微生态制剂

1.1 微生态制剂概述

微生态制剂(microecologics)(亦称微生态调节剂,microecologiaomodulator)是根据微生态学原理,利用对宿主有益的正常微生物成员或促进物质生成的制剂,可以调整微生态失调、保持微生态平衡、提高宿主健康水平。主要分为益生

菌、益生元和合生元。目前临床上应用较多的是益生菌。

1.1.1 益生菌(probiotics) 是指能促进肠道内菌群平衡、对宿主起到有益作用的活的微生态制剂。剂型可分为固态(胶囊、片剂)和液态(口服液、发酵乳),根据所含菌的种数可分为多联活菌制剂和单菌制剂。最常用的益生菌是乳酸菌,包括乳杆菌、肠球菌和双歧杆菌。

1.1.2 益生元(prebiotics) 是指一类非消化性的物质,但可作为底物被肠道正常菌群利用,能选择性刺激结肠内一种或几种细菌生长。益生元分为低聚糖类(如乳果糖、低聚果糖、低聚木糖、水苏糖等)、生物促进剂和中药促进剂等。益生元主要对半乳糖、乳糖、异麦芽低聚糖、大豆低聚糖、低聚果糖、肠道的双歧杆菌及乳杆菌的生长有促进作用,而对肠杆菌类或腐败菌有抑制作用,因而益生元对恢复肠道菌群生态平衡具有重要作用^[3-5]。

1.1.3 合生元又称为合生素(synbiotics) 是指益生菌和益生元的混合制品,或再加入维生素、微量元素等。合生元既可发挥益生菌的生理活性,又可选择性地增加这种细菌的数量,使益生作用更显著。

1.2 微生态制剂的作用机制及临床应用

1.2.1 酶作用 益生菌能够合成参与机体物质代谢的多种消化酶,如蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶和植酸酶等,通过产生这些酶来修饰毒素受体,阻断或减少毒素与肠黏膜受体的结合^[3,6]。此外,还可以通过增加乳糖消化和刺激黏膜乳糖酶活性,从而改善乳糖不耐受症状,治疗渗透性腹泻。

通讯作者: 胡晔 Email: bbilin1978519@163.com

1.2.2 稳定胃肠道的屏障作用 益生菌具有定植性、排他性及繁殖性,通过磷壁酸与肠黏膜上皮细胞相互作用而密切结合,与其他厌氧菌一起共同形成生物学屏障,提高上皮细胞的防御能力,而其代谢产物如小分子酸、过氧化氢和细菌素等活性物质形成了一个化学屏障,可显著限制有致病作用的肠道微生物与肠黏膜上皮接触、黏附或定植^[3]。

1.2.3 免疫增强 肠道炎症通常伴随肠道菌群失衡,微生态制剂通过刺激宿主免疫应答,增强体液免疫和细胞免疫,从而恢复机体的正常菌群。此外,微生态制剂还可以增强巨噬细胞的吞噬活性,以及补体和网状内皮系统功能^[3,7]。Gionchetti等^[8]研究显示,对于自身免疫性因素参与的炎症性肠病如溃疡性结肠炎,应用益生菌制剂能大大降低其复发率。

1.2.4 抗菌作用 乳酸菌可以产生有机酸、游离脂肪酸、氨、过氧化氢和细菌素,这些物质有抗菌作用^[3]。Flynn等^[9]已证明唾液型乳酸杆菌UCC118可产生一种被称为ABP-118的细菌素,它是一种对热稳定的抗生素,具有对抗其他细菌生长的活性。

1.2.5 抗肿瘤作用 微生态制剂可通过抑制将前致癌物转化为活性致癌物细菌的生长、直接抑制肿瘤细胞的生长、与活性致癌物结合而抑制其吸收等方式抑制肿瘤的发生。据报道益生菌可使与结肠癌有关的酶(如7 α -羟化酶、B-葡萄糖苷酸酶、硝基还原酶等)的活性显著降低,从而降低肿瘤发生的危险性。Wollowski等^[10]发现保加利亚杆菌和嗜热链球菌可降低粪便中酶类、诱变剂、次级胆盐等致癌因子。

1.2.6 改善肝脏功能 益生菌可利用、吸收肠道内含氮的有害物质,抑制产胺的腐败菌。例如双歧杆菌就是以氨为氮源,在肠道内合成氨基酸和尿素,减少肠道内氨的吸收,并能降低肠道内酸度,而达到降低血氨而保护肝脏功能的作用。慢性肝病患者在常规保肝治疗的基础上加用微生态制剂治疗,能够改善腹胀、腹泻、肝区不适等症状和肝功能分级,降低血清转氨酶及脂多糖水平^[11-13]。

1.2.7 合成营养成分 肠道内益生菌可参与多种维生

素的合成、吸收和利用,产生维生素B、生物素、叶酸、烟酸、泛酸等供人体所需。其酸性产物有利于维生素D、钙和铁离子的吸收。■此饮用乳酸菌制成的酸奶可以增加骨质密度,治疗骨质疏松。

1.2.8 其他 服用微生态制剂还能降低血浆胆固醇和甘油三酯。此外,有研究报道瑞士乳杆菌、啤酒酵母的发酵奶制品中分离出两种三肽,能降低高血压病的发生率。另外,干酪乳杆菌的细胞壁和细胞提取物在一定程度上也有抗高血压的功能。

2 微生物制剂治疗肝性脑病进展

2.1 肝性脑病患者肠道菌群的变化 肠道微生态系统是人体最大、最复杂的微生态系统,共有细菌400~500种,细菌总数达 10^{14} 个,其中双歧杆菌属、类杆菌属、消化链球菌等专性厌氧菌约占肠道总菌量的99%,肠杆菌、肠球菌属等兼性厌氧菌约占总菌量的1%^[14]。正常人体肠道菌群按一定数量、比例分布在肠道不同节段和部位,保持相对稳定。其中结肠的细菌种类和数量最多,是菌群生活的主要场所。正常菌群如双歧杆菌在宿主营养、免疫和物质代谢吸收等方面发挥重要作用。致病性菌群在微生态平衡时可引起宿主对这些细菌产生低水平的屏障,超过一定水平后发生菌群失调时则可引起疾病。

当患有肝硬化时,肠-肝轴被破坏,引起肠道菌群改变。肠道内厌氧菌(双歧杆菌、拟杆菌等)减少,需氧菌及兼性厌氧菌(大肠埃希菌、肠杆菌、梭菌)数量增多。曾有学者报道肝硬化患者肠道内的双歧杆菌、拟杆菌和真杆菌数量明显减少,大肠埃希菌和产气荚膜杆菌则明显升高,大肠埃希菌已替代双歧杆菌成为肠道优势菌。引起这种改变的因素为严重肝病时,胃肠蠕动减慢和肠道内微绒毛受损,降低了肠道清除能力,增加了过路菌接触和黏附机会,从而导致细菌过度生长;肝硬化患者门脉高压性肠病,导致肠道淤血水肿、缺血和缺氧,致使肠壁局部抵抗力下降,而肠黏膜内pH值下降,肠腔内pH值升高,使细菌生长受到影响;此外,肠腔内胆盐缺

乏,继发感染而长期使用广谱抗生素等■素均能使肠腔内微生态环境受破坏,引起菌群失调。

2.2 肠道菌群失调与血氨的关系 血氨主要来自肠道、肾脏及骨骼肌生成的氨。正常人每日可产氨4 g,大部分是由尿素经肠菌尿素酶分解产生,少部分是食物中的蛋白质被肠菌的氨基酸氧化酶分解产生。■前多数研究表明氨代谢紊乱引起的氨中毒是肝性脑病、特别是门体分流性脑病的重要发病机制。引起血氨增高的原因■主要是肝脏对氨的清除减少,肠道产氨和吸收增多。Han^[15]指出肠道是人体细菌和内毒素池,肝病时菌群失调,革兰阴性细菌过度生长,结肠型细菌(拟杆菌、梭菌等尿素酶细菌)易位于小肠,肠道渗透性增加和肝库普弗(Kupffer)细胞对毒物的清除能力下降,肠道中细菌含量显著升高,在小肠中释入过多尿素酶,显著增加了肠道尿素分解和氨等含氮物质的吸收,导致高血氨症。

幽门螺杆菌(HP)是寄生于胃黏膜上皮细胞表面的革兰阴性微需氧菌。越来越多的研究表明,胃内HP为胃肠道尿素酶活性的主要来源^[16-17],而■肝硬化患者的胃黏膜尿素酶含量明显高于正常人^[18]。Ito等^[19]研究发现10 CFU/ml的HP在37℃,2小时可产生氨5.88~11.7 mmol/L,是■前为止发现的产生尿素酶最多的细菌,■HP尿素酶活性较一般尿素酶阴性菌高10倍。■此如果肠道内感染HP,其产氨量将足以影响血氨浓度^[20]。

2.3 微生物制剂治疗肝性脑病进展

从■前的研究报道可以看出,肠道菌群失调与肝性脑病的发病存在较为密切的关系。治疗肝性脑病,无论是传统的乳果糖疗法还是近年来逐渐发展起来的益生菌制剂对肝性脑病均有良好疗效。

2.3.1 乳果糖治疗肝性脑病 乳果糖是人工合成的不吸收性含酮双糖,在小肠内不被吸收,可被结肠双歧杆菌、乳酸杆菌分解成乳酸和醋酸,使肠腔呈酸性,减少腐败。乳果糖作为益生元,能有效调节肠道菌群,促进双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌生长,抑制大肠埃希菌和肠球菌等蛋白类分解

菌,使机体产氨减少,有效地改善HE(包括亚临床肝性脑病、MHE)患者的智能和生活质量。■此已成为■前临床上较常用的治疗肝性脑病(包括MHE)的方法^[21-23]。临床上自应用■服乳果糖治疗以来,取得了良好的效果。家兔在注射肝毒性药物的同时■服乳果糖,动脉血氨明显下降,其诱发电位潜伏期较对照组明显缩短。停用乳果糖后,血氨、数字连接试验(NCT)和视觉诱发电位(VEP)等指标恢复。李瑞军等^[24]研究显示,■服中药提取物水苏糖(C24H42O21,为四聚糖,与乳果糖同属低聚糖分子)后亦可使肠道pH值下降,肠蠕动增加,肠道内氨吸收减少。同时,水苏糖还可提供能源,促进机体自身多种双歧杆菌成倍增长,使肠内吲哚等胺类物质减少,对临床、亚临床肝性脑病有预防作用。

2.3.2 益生菌治疗肝性脑病 研究显示,益生菌制剂可有效改善肝硬化患者肠道菌群失调,直接补充有益的正常生理性细菌,并降低血氨、激发机体免疫力、抑制肠道中对人具有潜在危害的菌类甚至病原菌,减少肠源性毒素的产生和吸收。■服双歧杆菌和乳杆菌及其多联制剂通过补充益生菌,可改善双歧杆菌与大肠埃希菌的比例,不仅能有效纠正肠道菌群失调、减少腐败菌和尿素酶阴性细菌的活性、降低血氨和内毒素水平、降低肠道pH值及其渗透性、改善肠上皮营养状况及屏障功能、提高肠道防御和免疫功能,还能减轻肝硬化时肝细胞损伤及细胞器变形程度减慢假小叶形成、改善肝功能和减轻患者症状。对HE具有显著的防治疗效^[13,25-27]。

肝硬化患者■服培菲康14天后,双歧杆菌含量能够增加,血氨、粪便氨含量和粪便pH均显著降低^[28]。亦有报道^[29]通过用粪肠球菌SF68治疗HE,结果发现治疗后患者在肝性脑病的分期、精神症状、血氨、NCT、脑电图等方面明显改善。Solga^[30]曾设想高浓度VSL#3(双歧杆菌属、乳酸杆菌属、嗜热链球菌的混合制剂)能通过多种细菌、多个环节和多种机制治疗HE,可能成为HE/MHE的理想疗法。贾林等^[31-33]用■产三联活菌制

剂金双歧(双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌)治疗大鼠MHE模型,发现金双歧能显著降低血氨和内毒素水平,减少MHE的发生率,从而证明了Solga的假设。

3 微生态制剂的安全性评价及展望

慢性肝病患者肠道微生态系统紊乱可导致肠源性毒物产生增多,与HE的发生、发展密切相关。调整肠道菌群的微生态疗法有助于减少肠源性毒物的产生和吸收,必将成为肝性脑病的重要治疗策略。临床上应用微生态制剂治疗肝性脑病,不仅对肠道菌群平衡有较好的协调作用,还可有效地降低肝病患者的血氨和内毒素浓度,改善肝脏功能。益生菌是含有生理性作用的活菌或死菌,经口服或其他途径摄入,其含有能够在人体肠道中生存的微生物,大多数已经被广泛地使用多年,较为安全。但仍有微生态制剂导致肝脓肿、菌血症、脑膜炎、心内膜炎的报告。■此对于免疫缺陷者、抵抗力低下的老年人,应慎重或避免应用微生态制剂^[34]。伴随着生命科学的进一步发展,人类通过维护正常菌群微生态平衡来达到健康■的医疗手段将会深入人心,益生菌制剂必将受到越来越多的重视,应用范围■定会越来越宽广。

参考文献

- [1] Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 1997;337:473-479.
- [2] Bosch J, Bruix J, Mas A, et al. Rolling review: the treatment of major complications of cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1994;8:639-657.
- [3] Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy[J]. Clin Infect Dis, 2001;32:1567-1576.
- [4] Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents[J]. Am J Clin Nutr, 2001;73:1147S-1151S.
- [5] Salminen S, Arvilommi H. Probiotics demonstrating efficacy in clinical settings[J]. Clin Infect Dis, 2001;32:1577-1578.
- [6] Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition[J]. Am J Clin Nutr, 2001;73:361S-364S.
- [7] Fullr R, Gibson GR. Probiotics and prebiotics megoflora management for improved gut health [J]. Clin Microbiol Infect, 1998;4:477-480.
- [8] Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2003;124:1202-1209.
- [9] Flynn S, van Sinderen D, Thornton GM, et al. Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC118[J]. Microbiology, 2002;148:973-984.
- [10] Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer[J]. Am J Clin Nutr, 2001;73:451S-455S.
- [11] 张纪伟. 微生态制剂治疗肝源性肠道菌群失调与保肝作用[J]. 中国微生态学杂志, 2004;16:34.
- [12] 李强, 侯玉华, 马英, 等. 金双歧治疗乙型肝炎肝硬化临床试验研究[J]. 中国微生态学杂志, 2002;14:160.
- [13] Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2004;39:1441-1449.
- [14] Duffy LC, Leavens A, Griffiths E, et al. Perspectives on bifidobacteria as biotherapeutic agents in gastrointestinal health[J]. Dig Dis Sci, 1999;44:1499-1505.
- [15] Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2002;8:961-965.
- [16] Miyaji H, Ito S, Azuma T, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis[J]. Gut, 1997;40:726-730.
- [17] Dasani BM, Sigal SH, Lieber CS. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 1998;93:726-731.
- [18] 厉有名, 伊藤重二, 郡大裕, 等. 幽门螺杆菌诱发肝硬化大鼠高血氨症的实验研究[J]. 中华内科杂志, 1997;36:125.
- [19] Ito S, Kohli Y, Kato T, et al. Significance of ammonia produced by *Helicobacter pylori*[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994;6:167-174.
- [20] Ito S, Miyaji H, Azuma T, et al. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori*[J]. Lancet, 1995;346:124-125.
- [21] Zeng Z, Li YY. Effects of lactulose treatment on the course of subclinical hepatic encephalopathy[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2003;83:1126-1129.
- [22] Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, et al. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy[J]. Dig Dis Sci, 2000;45:1549-1552.
- [23] Shuliat'ev IS, Il'chenko LIu, Vinnitskaia EV, et al. Lactulose in treatment of hepatic encephalopathy in patient with liver cirrhosis[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2002;38-41, 127.
- [24] 李瑞军, 唐小山, 杨昭徐, 等. 中药提取物水苏糖对临床/亚临床肝性脑病的预防作用[J]. 中国新药杂志, 2001;10:428-430.
- [25] Seehofer D, Rayes N, Schiller R, et al. Probiotics partly reverse increased bacterial translocation after simultaneous liver resection and colonic anastomosis in rats[J]. J Surg Res, 2004;117:262-271.
- [26] Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function[J]. Gastroenterology, 2001;121:580-591.
- [27] Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity[J]. Am J Clin Nutr, 2001;73:444S-450S.
- [28] 赵海英, 王惠青, 吕治, 等. 肝硬化患者肠道菌群的研究

- [J]. 中华消化杂志,2003,23:407.
- [29] Boca M, Vyskocil M, Mikulecky M, et al. Complex therapy of chronic hepatic encephalopathy supplemented with probiotic: comparison of two studies[J]. Cas Lek Cesk,2004,143:324-328.
- [30] Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy[J]. Med Hypotheses,2003,61:307-313.
- [31] 贾林, 张美华, 苏常青, 等. 硫代乙酰胺致大鼠轻微型肝性脑病模型的建立[J]. 世界华人消化杂志,2004,12:1207-1208.
- [32] 贾林, 张美华, 杜洪, 等. 双歧三联活菌对鼠亚临床肝性脑病模型的实验治疗及机制[J]. 中华消化杂志,2004,24:54-55.
- [33] Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats[J]. World J Gastroenterol,2005,11:908-911.
- [34] 周俊, 张泰. 益生菌在腹泻中的应用与评价[J]. 中国新药杂志,2004,13:395.

收稿日期: 2008-10-15

• 会议通知 •

“慢性乙型肝炎抗病毒治疗难点和热点”学术会议通知

■中华医学会肝病学会分会肝炎学组及中华肝脏病杂志编辑部主办, 无锡市传染病医院协办的慢性乙型肝炎抗病毒治疗难点和热点的学术研讨会将于2009年9月18~20日在江苏省无锡市湖滨饭店召开, 现将相关事宜通知如下。

大会主席: 任红

副主席: 陈智 范学工 张大志

秘书长: 张大志 周智

大会学术及组织委员会成员:

陈智 陈成伟 陈所贤 陈新月 成军 程明亮 董蕾 窦晓光 段钟平 范建高 范学工 房殿春 甘建和 高人杰
高志良 龚建平 郭德忠 郭树华 侯金林 黄爱龙 黄文祥 黄祖瑞 贾继东 江河清 江家骥 雷学忠 李杰 李兰娟
李淑兰 李用■ 梁争论 林菊生 刘平 刘杞 刘晶美 刘宇平 陆伦根 罗光汉 毛青 毛羽 宁琴 牛俊奇
朴云峰 任红 尚佳 沈薇 盛吉芳 施光峰 唐红 陶小红 万漠彬 王福生 王贵强 王铁武 王宇明 韦嘉
魏来 翁心华 谢青 谢尧 徐东平 徐列明 徐小元 阎明 杨湛 杨东亮 叶胜龙 尤红 曾民德 张定凤
张玲霞 张沛怡 张欣欣 张跃新 赵彩彦 赵建农 赵龙凤 周智周霞 秋朱理珉 庄辉